

**CAPACIDAD ANTIMICROBIANA DE LA LECHE BOVINA, CAPRINA Y HUMANA CON
ENFASIS EN *Staphylococcus aureus* Y *Escherichia coli***

JULIAN DAVID HERNANDEZ VALENCIA

1088035659

JULIANA ZULUAGA RENDON

1112777852

Universidad Tecnológica De Pereira

Facultad Ciencias De La Salud

Medicina Veterinaria y Zootecnia

Pereira - 2020

**CAPACIDAD ANTIMICROBIANA DE LA LECHE BOVINA, CAPRINA Y HUMANA CON
ENFASIS EN *Staphylococcus aureus* Y *Escherichia coli***

JULIAN DAVID HERNANDEZ VALENCIA

1088035659

JULIANA ZULUAGA RENDON

1112777852

**Trabajo de grado presentado como requisito para optar el título de Médico
Veterinario y Zootecnista.**

Director:

**Profesoras, Dra. Luz Natalia Franco Montoya, Dra. Margarita María Mazo Cardona,
Bacterióloga Lyda Cenobia Caballero Mendez**

Universidad Tecnológica De Pereira

Facultad Ciencias De La Salud

Medicina Veterinaria y Zootecnia

Pereira - 2020

DEDICATORIA

Dedicamos a todas las personas que nos brindaron su apoyo, su ayuda y colaboración durante todo este proceso universitario, pero principalmente a nuestros padres por su dedicación, apoyo incondicional y sobre todo por su paciencia durante toda esta hermosa carrera.

A la Universidad Tecnológica de Pereira por abrirnos la puerta al mundo universitario y darnos la oportunidad de formarnos no solo como profesionales comprometidos, sino también como personas de bien para la sociedad.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos de primera mano a nuestras madres Luz Aydee Rendón y Beatriz Elena Valencia, a nuestros padres Javier Ancizar Zuluaga y Julio César Hernández y a todos nuestros familiares que de alguna manera siempre nos brindaron su apoyo y su compañía en diferentes momentos de nuestro proceso universitario, este nuevo logro es en gran parte gracias a ustedes.

A todos nuestros docentes de Medicina Veterinaria y Zootecnia que nos apoyaron y siempre nos compartieron su conocimiento con mucho amor, y ante todo a la Doctora Margarita María Mazo Cardona, a la Doctora Luz Natalia Franco Montoya y la Bacterióloga Lyda Cenobia Caballero Méndez por el acompañamiento brindado durante el desarrollo de nuestro trabajo de grado.

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN.....	7
INTRODUCCIÓN.....	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
JUSTIFICACIÓN.....	12
OBJETIVOS.....	13
Objetivo general	13
Objetivos específicos	13
MATERIALES Y MÉTODOS.....	14
CAPACIDAD ANTIMICROBIANA DE LA LECHE BOVINA, CAPRINA Y HUMANA CON ENFASIS EN <i>Staphylococcus aureus</i> Y <i>Escherichia coli</i>	15
1. Importancia del buen manejo antibiótico en el mundo actual	15
2. Mecanismos de resistencia bacteriana	15
3. Patógenos bacterianos	17
3.1 <i>Staphylococcus aureus</i>	17
3.2 <i>Escherichia coli</i>	18
4. Características proteicas y nutricionales de la leche	19
4.1. Leche bovina	19
4.2. Leche caprina	20
4.3. Leche humana	21
5. Uso de la leche como antibiótico	22
5.1. Caseína	22
5.2. α lactoalbúmina	23
5.3. Lactoferrina	24
6. Conclusiones y recomendaciones	25

7. Referencias bibliográficas.....	26
------------------------------------	----

IMÁGENES

Imagen 1: Mecanismos de resistencia bacteriana.....	16
Imagen 2: <i>Staphylococcus aureus</i>	18
Imagen 3: <i>Escherichia coli</i>	19

RESUMEN

En múltiples estudios se ha documentado que la leche materna madura de diversas especies tiene efecto bactericida gracias a sus múltiples componentes que le dan esta cualidad como la β -caseína, α -caseína s2, k-caseína, α -caseína s1, las inmunoglobulinas, lactoferrina, lactoalbúmina, entre otras; las proteínas lácteas se han convertido en tema importante de investigación para su aplicación como antimicrobianos en contra de múltiples microorganismos combatiendo patologías por ejemplo de tipo respiratorio las cuales actualmente de acuerdo al estilo de vida y medio ambiente se desarrolla resistencia a los antibióticos de primera, segunda y tercera línea de elección y de diversos grupos farmacológicos. El objetivo de esta investigación es determinar cuáles son las proteínas que brindan la capacidad antimicrobiana en la leche bovina, caprina y humana contra microorganismos como *Staphylococcus aureus* y *E. coli*, los cuales están presentes en la clínica diaria tanto a nivel veterinario y humano. Los materiales y métodos a utilizar fueron la compilación de la información realizando una investigación en bases de datos como: Scielo, Scopus, PubMed, Science Direct y Google Académico, utilizando conectores booleanos como And, Or y Not, al igual que palabras claves, criterios de inclusión como artículos de todos los países, entre otros.

Palabras clave: *Péptidos antimicrobianos, bacterias, enfermedades bacterianas, resistencia bacteriana, proteínas lácteas.*

ABSTRACT

In multiple studies it has been documented that mature breast milk of various species has a bactericidal effect thanks to its multiple components that give it this quality, such as β -casein, α -casein s2, k-casein, α -casein s1, immunoglobulins, lactoferrin, lactalbumin, etc.; This substance has become an important research topic for its application as antimicrobials against multiple microorganisms, fighting pathologies, for example of a respiratory type, which currently, according to the lifestyle and environment, develops resistance to first, second and third antibiotics line of choice and of various pharmacological groups. The objective of this research is to determine which are the proteins that provide antimicrobial capacity in bovine, goat and human milk against microorganisms such as *Staphylococcus aureus*. The materials and methods to be used were the compilation of the information conducting an investigation in databases such as: Scielo, Scopus, PubMed, Science Direct and Google Academic, using Boolean connectors such as And, Or and Not, as well as keywords, criteria of inclusion as articles from all countries, among others.

Key words: *Antimicrobial peptides, bacteria, bacterial diseases, bacterial resistance, milk proteins.*

INTRODUCCIÓN

En la actualidad se ha observado una reaparición de las infecciones bacterianas y virales. Aunque se trate de un fenómeno biológico general, la evolución de genes resistentes de prácticamente todos los patógenos bacterianos más significativos, es una de las causas principales que pueden contribuir a que este fenómeno este presente. La lista de bacterias multiresistentes recuperadas de infecciones intrahospitalarias no cesa, pues son incontrolables aun así con los antibióticos más nuevos y potentes (1). La presente investigación se realizó por la urgente necesidad de encontrar soluciones efectivas a la problemática de la resistencia de bacterias a los medicamentos que se ha presentado desde hace varios años, esto realizando una investigación sobre la capacidad antimicrobiana que tiene la leche humana, caprina y bovina, hoy en día pocos estudios se han realizado este tema para determinar de cuanto es la efectividad contra patógenos como *E. coli* y *Staphylococcus aureus*. La leche de diferentes especies se ha utilizado a lo largo de la historia ayudando en diferentes aspectos, ya que esta posee incontables beneficios como la formación de anticuerpos, su alto contenido de nutrientes, su alto contenido de proteínas, sus propiedades regenerativas, antisépticas y antimicrobianas; es así, que este alimento a demostrado ser de gran ayuda en diferentes aspectos médicos. Uno de los componentes más importantes de las proteínas de la leche materna es la lactoferrina, constituyendo alrededor de un 10-15% de las mismas, esta proteína favorece la absorción del hierro, tiene actividad antimicrobiana, antiviral y antiinflamatoria. La actividad antimicrobiana de la lactoferrina se ejerce sobre un amplio espectro de patógenos, incluidos hongos, bacterias y virus (2). También se ha encontrado que la capacidad antibiótica de los hidrolizados de las caseínas de distinto origen producen algún efecto inhibitorio de la multiplicación celular en las cepas de *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens* y *Pseudomona fluorescens* (3). La α -lactoalbúmina es la segunda proteína más abundante en el suero lácteo, esta se encuentra presente en el suero de la leche de la mayoría de los mamíferos y, de hecho en el suero de la leche materna humana es la proteína presente en mayor cantidad; estas proteínas son capaces de aumentar la respuesta inmune no específica y específica y su alta concentración de aminoácidos parece ser la causa de los efectos

inmunológicos producidos (3). En conclusión, se pretende realizar una investigación que demuestre cual es la efectividad y la actividad antimicrobiana de la leche en las especies mencionadas.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente es ampliamente estudiada la capacidad antibiótica de la leche materna y la leche bovina, así como sus mecanismos inmunológicos. Sin embargo, el desconocimiento sobre la capacidad antimicrobiana de la leche en diferentes especies, la poca investigación sobre los efectos bactericidas en patógenos como *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli* y la falta de aprovechamiento para evitar infecciones por bacterias como las anteriormente mencionadas, nos lleva a realizar una investigación sobre los potenciales antimicrobianos de la leche bovina, caprina y humana, ya que diferentes estudios evidencian como el uso de las cualidades antibióticas (caseína, lactoferrina y lactoalbúmina) de la leche actúan positivamente como tratamiento en contra de bacterias como *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*, entre otras.

JUSTIFICACION

A través de los años la humanidad ha luchado en contra de las bacterias y su resistencia generada hacia los diferentes antibióticos creados, haciéndose cada vez más difícil el tratamiento de las diferentes enfermedades causadas (4). A pesar de esto, el organismo animal se ha encargado de desarrollar mecanismos para tratar de defenderse, produciendo moléculas a través de la leche con la capacidad de atacar las bacterias que a diario afectan a los diferentes sistemas de los seres vivos (5). Los medicamentos cada vez son menos efectivos y se han ido agotando continuamente los fármacos disponibles para contrarrestar la resistencia bacteriana, es así como las enfermedades infecciosas en la actualidad generan un impacto significativo en los indicadores de mortalidad en todo el mundo (6). Por esto, es importante buscar e identificar alternativas antimicrobianas que eviten y combatan estos microorganismos y que no sean sólo antibióticos sintéticos, sino que a su vez no generen resistencia pero que también sean de fácil acceso y realmente funcionales en contra de los patógenos. Además, es necesario que se realicen investigaciones a fondo respecto a cuáles son los péptidos específicos que dan dichas propiedades antimicrobianas a la leche y cómo se pueden aplicar en contra de bacterias patógenas.

OBJETIVOS

Objetivo general:

Recopilar información bibliográfica respecto a las propiedades de la leche bovina, caprina y humana y el uso de las proteínas lácteas como antimicrobianos, con énfasis en caseína, lactoferrina y α -albumina que actúen en contra de *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*.

Objetivos específicos:

- Recopilar información sobre la resistencia bacteriana y la importancia del tratamiento de patógenos como *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*.
- Describir las propiedades de la leche de diferentes especies: bovina, caprina y humana.
- Describir las capacidades y el mecanismo de acción antimicrobiana de las lactoproteínas: caseína, lactoferrina y α -albumina.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para la compilación de la información se realizó una investigación de bibliografía en bases de datos como: Scielo, Scopus, PubMed, Science Direct y Google Académico, haciendo uso de las bases de datos a las que se encuentra suscrita la Universidad Tecnológica de Pereira, se utilizaron conectores booleanos como And, Or y Not, al igual que palabras claves: *antimicrobial milk*, *casein*, *lactoferrin*, *etc.*, criterios de inclusión como artículos de todos los países y la mayoría de artículos no mayores a 10 años de publicados, entre otros.

Esta monografía fue realizada en procesador de texto Microsoft Word 2010 e incluyó la revisión de más de 50 referencias bibliográficas, obtenidas de artículos indexados, preferiblemente de los últimos 10 años, las referencias fueron administradas a través del gestor de referencias y citas bibliográficas Mendeley.

CAPACIDAD ANTIMICROBIANA DE LA LECHE BOVINA, CAPRINA Y HUMANA CON ENFASIS EN *Staphylococcus aureus* Y *Escherichia coli*

ANTIMICROBIAL CAPACITY OF BOVINE, GOAT AND HUMAN MILK WITH EMPHASIS ON *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*

1. Importancia del buen manejo antibiótico en el mundo actual

A través de los años, desde la producción de antibióticos a gran escala a finales del siglo XIX, bacterias tanto gram negativas como gram positivas han evolucionado y generado resistencia a diversos antibióticos, haciéndose cada vez más dispendioso el tratamiento de las enfermedades causadas por dichos patógenos. La resistencia a medicamentos antimicrobianos se convierte en un problema de salud pública en crecimiento mundial con el surgimiento de nuevas cepas bacterianas con la información suficiente para ser cada vez menos sensibles a los antimicrobianos ya desarrollados (7,8).

Los antibióticos han sido los autores de salvar millones de vidas desde su descubrimiento, sin embargo el uso desmedido de estos ha sido el principal causante de la aparición de cepas multiresistentes en la actualidad, por lo cual cada vez son más las enfermedades bacterianas de difícil control como es el caso de las causadas por *Staphylococcus aureus*, una bacteria que a diario se encuentra como culpable de múltiples infecciones (9,10).

La resistencia adquirida puede deberse a diferentes situaciones como: mutaciones en genes celulares (mutación cromosómica), transferencia genética de un microorganismo a otro por medio de plásmidos (conjugación), integrones y bacteriófagos (transducción), todo esto gracias a que su adaptabilidad se debe a la plasticidad genética y rápida replicación que las caracteriza (9). Las bacterias que han obtenido la capacidad de emplear diferentes medios para evadir los efectos antimicrobianos lo han hecho por medio de modificaciones de sus lipopolisacáridos (LPS), la utilización de bombas de eflujo, formación de capsulas, entre otras (7,11).

2. Mecanismos de resistencia bacteriana

Entre los mecanismos de resistencia principales se encuentran:

Enzimas hidrolíticas: Al momento de acercarse los antimicrobianos a la bacteria, estas generan enzimas que lo hidrolizan destruyendo su acción antibacteriana (12).

Disminución de la permeabilidad de la pared celular: Se da una modificación en el número de porinas presentes en la membrana bacteriana bloqueando el ingreso del antimicrobiano a su interior (12).

Modificación del sitio activo: Se disminuye la afinidad del antimicrobiano por la bacteria gracias a la modificación de cadenas de aminoácidos que generan un nuevo blanco y evaden el efecto antibiótico (12).

Bombas de eflujo: Bacterias con bombas de eflujos que transportan al antimicrobiano hacia al exterior de la célula sin que logre hacer ningún efecto ni modificación (12,13).

Biopelículas: Uno de los métodos bacterianos más efectivos para evadir el impacto de los antibióticos es la formación de biopelículas que rodean la membrana celular, muy común en *E. coli*, la cual tiene una matriz hidratada compuesta de exopolisacáridos, ADN extracelular, lípidos y proteínas. Este método permite que las bacterias al detectar la exposición ante el antimicrobiano puedan desprenderse de su biopelícula y escapar dejando un comodín como señuelo ante el antibiótico y así poder iniciar de nuevo su colonización sobre otra superficie (12,14).

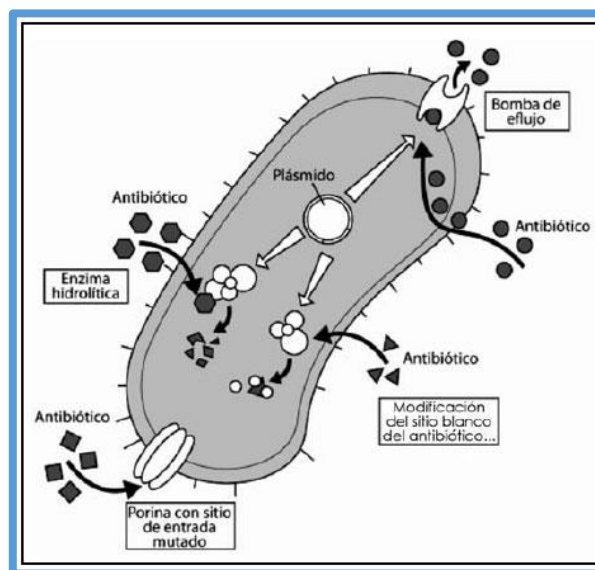


Imagen 1. Mecanismos de resistencia bacteriana: Enzimas hidrolíticas, disminución de la permeabilidad, modificación del sitio activo, bombas de eflujo (12).

3. Patógenos bacterianos

3.1 *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus es un ejemplo de bacteria causante de enfermedades respiratorias que se combaten día a día en las clínicas de diferentes tipos y de múltiples partes del mundo y que además por lo general tienden a tener resistencia a gran cantidad de antibióticos (4,15,16) . Esta es una bacteria gram positiva de metabolismo anaerobio facultativo, coagulasa positiva, catalasa positiva y oxidasa positiva, pertenece a la familia *Staphylococcaceae*, es inmóvil y está cubierto por una capa mucoide con la que adquiere la capacidad de producir infección y su tamaño es de aproximadamente 1.5 micras de diámetro (17).

Esta bacteria suele ser de gran importancia ya que según estudios genera recurrentes casos de bacteriemias en hospitales llegando a un porcentaje de 11%-33%, al igual que su morbilidad también la mortalidad es una preocupación a nivel global más que todo en hospitales (18), afecta equinos, felinos, cerdos, humanos, aves, caninos y animales salvajes, también genera infecciones locales e internas que van desde las infecciones de piel o mucosas como la foliculitis, la conjuntivitis, entre otras, hasta afecciones de órganos internos como endocarditis, osteomielitis, artritis séptica y neumonía que son afecciones que pueden llegar a ser letales sobre todo en pacientes que se encuentran en un estado de inmunosupresión, por otra parte, las endotoxinas que secreta son muy importantes ya que producen un shock endotóxico (17). El shock toxico puede llegar a afectar severamente la salud del paciente si este no cuenta con los anticuerpos adecuados, esta complicación suele producirles síntomas bastantes severos como una fiebre alta, eritrodermia macular difusa, mialgia severa, descamación de la piel y la muerte en algunos casos(19).

Existen múltiples métodos terapéuticos en contra de las enfermedades causadas por *S. aureus*, sin embargo, ha sido un problema la resistencia que este genera, ya que ha desarrollado mecanismos de evasión y se resiste a la acción que producen los diferentes antibióticos sobre este patógeno clínico. Se ha encontrado como resistente

a las penicilinas y tetraciclinas haciendo modificaciones en su pared celular y haciendo transferencia de plásmidos con los respectivos genes de resistencia (18).

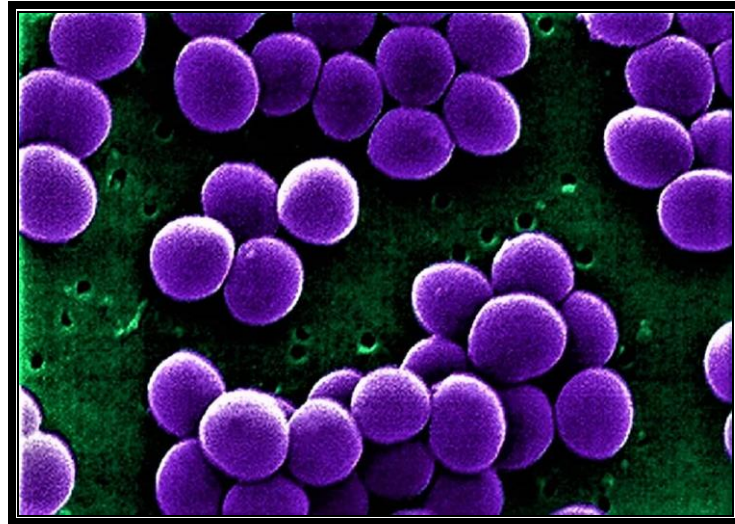


Imagen 2. *Staphylococcus aureus*. Imagen: www.paramedicsworld.com

3.2 *Escherichia coli*:

Escherichia coli es una bacteria gram negativa perteneciente a la familia de las enterobacterias, morfológicamente tiene forma de bastón. Esta bacteria se encuentra habitualmente en el tracto gastrointestinal de los animales de sangre caliente incluyendo al ser humano (20). Esta bacteria es una de las más comunes causantes de infecciones tanto en humanos como en animales, generando principalmente enteritis, infección del tracto urinario, septicemia e infecciones como la meningitis neonatal (21).

Se han identificado diferentes cepas de *E. coli*, siendo la mayoría de estas altamente patógenas y desarrolladoras de sintomatología, se encuentra la cepa enteropatógena (EPEC) caracterizada por lesiones en el íleon, cepa enterohemorrágica (ECEH) asociadas a colitis hemorrágicas y producción de toxina shiga que puede dar lugar a síndrome urémico hemolítico, cepa enterotoxigénica principal causante de diarreas y la conocida enfermedad del viajero gracias a las enterotoxinas que son termolábiles y

termosensibles, cepas enteroagregativa y enteroinvasiva que provocan sintomatología más leves que las demás cepas (22).

La bacteria *E. coli* se ha convertido en un patógeno común que tiene mecanismos de resistencia antibióticos como inactivación enzimática, alteraciones del sitio activo y alteraciones de la permeabilidad, por lo cual se ha hecho difícil su control ya que se ha encontrado multiresistentes a diferentes fármacos (23).

El efecto de la lactoferrina contra bacterias patógenas ha sido ampliamente documentado ya que esta glicoproteína inhibe el crecimiento, tanto de bacterias Gram negativas como Gram positivas, entre ellas la *Escherichia coli* (24).

Aunque la mayoría de las investigaciones se han realizado con lactoferrina humana y bovina, muchos de los resultados pueden aplicarse a lactoferrina de otras especies (24). También, los ultra filtrados de peso molecular superior e inferior a 3 kDa de caseína ovina mostraron inhibición del crecimiento de *Escherichia coli*, sin embargo, no se ha identificado aún el péptido responsable de esta actividad(3).



Imagen 3. *Escherichia coli*. Imagen: www.hospital.vallhebron.com

4. Características proteicas y nutricionales de la leche

4.1 Leche bovina

El periodo de lactancia en vacas dura al rededor 305 días (25), dividiéndose en etapa de calostro, de transición y leche madura. Sólo se debe denominar como calostro a la secreción láctea obtenida en las primeras horas de lactancia después del parto, la leche de transición va luego de las primeras 24 horas al día 5 y a partir de esto entre el día 5 y 6 se determina como leche madura hasta finalizar el periodo de lactancia. El pico de producción de leche se da aproximadamente a los 90 días post parto (25,26).

La leche bovina es está compuesta por: agua, grasa, proteínas, lactosa, vitaminas y minerales. En cuanto a vacas el porcentaje proteico es del 3,5%, dividiéndose el 80% en caseínas (α , β y kapa caseína) y el 20% en proteínas séricas (albúmina, globulina). El valor biológico que presenta la caseína es dependiente del contenido de aminoácidos esenciales. La albúmina se encuentra en un 0,5%. Las globulinas son proteínas séricas de alto peso molecular que más fluctuaciones experimentan en el transcurso de un periodo de lactación, puede alcanzar de un 9% a un 16% de la proteína total en la leche. Es importante tener en cuenta que las inmunoglobulinas que contiene la leche bovina son muy importantes en el refuerzo inmunológico de la cría, el 3% del contenido de la leche es un componente graso, entre los componentes minerales se encuentran el sodio, magnesio, calcio, potasio, manganeso, entre otros, y las vitaminas presentes son A, D, E, K, B1, B2, B6, B12, C, etc. (27).

En búfalas el porcentaje de proteína en leche es de 3,3% y de grasa 4,0% (28). En consideración a estudios la leche de búfalo tiene un mayor contenido de grasa, proteínas y contenido total de sólidos, además con respecto a la leche de vaca tiene una menor concentración de colesterol y mayor magnitud de ácidos grasos insaturados (29).

4.2 Leche caprina

La lactancia en las cabras dura aproximadamente 8 meses (30,31). La máxima producción de calostro inicia a las 24 horas post parto, la fase de transición se da después de transcurrir las 24 horas post parto hasta las 72 horas y a partir del día 4 (96 horas) toma las características de la leche madura (32). Los caprinos pueden

llegar a alcanzar su pico de lactancia entre los primeros 30 y 60 días de producción de leche luego del parto (31).

El contenido mineral en la leche de cabra es mayor que en la leche humana; la leche de cabra contiene cerca de 134 mg de Ca y 121 mg de P por cada 100 g de leche, y puede llegar a presentar hasta 13 % más de calcio que la leche bovina pero no es una buena fuente de otros minerales como hierro, cobalto y magnesio. En cuanto a la caseína el tamaño de las micelas de caseína es más pequeño en la leche de cabra (50 nm) en comparación con la leche de vaca (75 nm). Estas caseínas de la leche de cabra se caracterizan por contener más glicina, así como menos arginina y aminoácidos sulfurados, especialmente la metionina (33).

4.3 Leche humana

En humanos las etapas de lactancia se dividen en precalostro que se da durante la gestación, el calostro que es post parto con una duración de 5 a 7 días desde el nacimiento, la leche de transición donde el calostro empieza a convertirse en leche madura se da por un tiempo entre 5 y 10 días luego de finalizada la etapa anterior y por último la leche madura empieza a ser producida a partir del día 15 posterior al parto y puede continuar por más de 15 meses (34).

La leche humana es un fluido recombinante que está compuesto por proteínas, minerales, lípidos, hidratos de carbono, vitaminas y factores inmunológicos. La leche materna modifica su composición en función de la edad del bebé, el momento del día, la dieta materna o el grado de plenitud de la glándula mamaria (35). Se pueden distinguir tres tipos bien diferenciados: el calostro, la leche de transición y la leche madura. El precalostro en su composición predominan, mayoritariamente, exudado plasmático, células, inmuno-globulinas, lactoferrina, seroalbúmina, cloro, sodio y lactosa. El calostro es un compuesto complejo y de pequeño volumen. Tiene un alto contenido en inmuno-globulinas, proteínas, minerales, lactoferrina y leucocitos. La leche madura tiene más proteínas, ácido sálico, vitaminas liposolubles E, A, K y carotenos; también es superior el contenido de minerales, sodio, zinc, hierro, azufre, potasio, selenio y manganeso. La leche materna protege de forma activa y pasiva al

lactante, gracias a su riqueza en inmunoglobulinas, lactoferrina, lisozima, citoquinas y otros numerosos factores inmunológicos, como leucocitos maternos, que proporcionan inmunidad activa y promueven el desarrollo de la inmunocompetencia del bebé (35).

5. Uso de la leche como antibiótico

Los diferentes estudios encontrados documentan principalmente resultados sobre el uso de péptidos derivados de lacto proteínas: Caseína, lactoferrina y lacto albumina, como potentes antimicrobianos biológicos, siendo positivos los efectos en la inhibición de crecimiento bacteriano y destrucción de membranas externas de bacterias como *S. aureus* y *E. coli* principalmente, aunque también el efecto se evidencio en diferentes tipos de bacterias.

Las secuencias proteicas de la leche pueden aumentar el nivel antimicrobiano liberando factores durante su hidrolisis enzimática. Estudios han aislado gran cantidad de proteínas y péptidos antimicrobianos de la leche de diferentes organismos y especies (36). La composición en cuanto a macronutrientes de la leche se divide en proteínas, grasa y lactosa. Las proteínas de mayor abundancia son la caseína, la α -lacto albúmina, la lactoferrina, la inmunoglobulina IgA secretora, la lisozima y la albúmina sérica (37),

5.1. Caseína

Es una fosfoproteína lo cual significa que está químicamente unida a una sustancia que contiene ácido fosfórico, la caseína junto con las albuminas y globulinas conforman la fracción proteica de la leche, la caseína es producida por cuatro genes que son precursores: α s1, α s2, β y κ (38). La cantidad de esta proteína en la leche varía dependiendo del animal entrando en un rango de aproximadamente 10 a 100 g/L (38). Los precursores de la caseína α -caseína s1, α -caseína s2, β -caseína y κ -caseína, la β -caseína (β -CN) (25) tiene la capacidad de formar películas poliméricas útiles en la formación de monómero poliméricos antimicrobianos. Esta caseína se ha convertido en producto importante de investigación para la aplicación antibiótica en contra de diferentes micro-organismos afectantes de la salud (39).

Para que la proteína en este caso la caseína desarrolle las capacidades ya mencionadas es necesario que haya una degradación completa ya que sus péptidos se encuentran inactivos dentro de la secuencia de la proteína entera. Para que este proceso se haga efectivo debe pasar por mecanismos de degradación como: digestión gastrointestinal de la leche, fermentación de la leche con cultivos iniciadores proteolíticos o hidrólisis proteolítica por enzimas. Una vez esté completo el proceso se desarrolla un potencial antimicrobiano en los péptidos resultantes (AMP), dando como resultado una actividad amplia en contra de microorganismos (40).

Algunos estudios muestran como los péptidos derivados de la caseína como el α S1 Bovina y la β caseína (39) tienen actividades antimicrobianas en contra de bacterias tanto gram positivas como gram negativas produciendo un efecto bacteriostático frente a patógenos como *Staphylococcus aureus*, *E. coli*, *Salmonella spp.*, entre otros. Estos péptidos tienen la capacidad de permeabilizar la membrana externa de las bacterias causando procesos inhibitorios en el desarrollo reproductivo de estas (41,42). La razón de la permeabilidad de los péptidos sobre la membrana bacteriana se basan en que estos tienen una carga netamente positiva por la falta de residuos ácidos (glutamato o aspartato) pero si tienen en gran cantidad residuos catiónicos como arginina, lisina o histidina, además de residuos hidrófobos que son atraídos por la membrana bacteriana que contiene fosfolípidos de ion híbrido y ligera carga negativa (41).

5.2. α -lactoalbúmina

En cuanto a la α -lactoalbúmina es una proteína que se encuentra en la leche, generalmente en una concentración de 1 a 1,5 g/L, en la leche humana es una de las proteínas principales del lactosuero, con una concentración hasta de 2,44 g/L. La α -lactoalbúmina posee una función bioquímica por su participación en reacciones enzimáticas, su elevado contenido en aminoácidos esenciales (63% del total), particularmente triptófano (5,9% del total de los aminoácidos), cisteína y lisina, le confiere un importante valor nutricional (42,43,44). En la leche humana es la principal proteína del lactosuero, aumentando sus niveles desde un 21% hasta un 34% del día 1 al 14 de la lactación, y alcanzando en la leche madura se encuentra con una concentración de 2,44 g/L (46). Su función es semejante entre especies, sus

estructuras son muy similares, ambas están formadas por una cadena de 123 aminoácidos con un 72% de homología en la secuencia. Por otro lado, estudios con cultivos celulares y estudios in vivo han demostrado que estas proteínas son capaces de aumentar la respuesta inmune no específica y específica (47,48). La alta concentración de aminoácidos precursores de glutatión parece ser la causa de los efectos inmunológicos producidos (49).

Hay pocos estudios que se han realizado in vitro donde se demuestra la actividad antimicrobiana de los péptidos que se producen tras la digestión de esta proteína(50), indican que tanto la pepsina como la tripsina liberan péptidos a partir de la α -lactoalbúmina capaces de inhibir el crecimiento de *Escherichia coli*, mientras que la misma proteína sin ser sometida a hidrólisis no tiene ningún efecto. Por otro lado, también se da a conocer tres de los polipéptidos liberados tras la digestión (mediante la acción de la tripsina y la quimotripsina) que presentan efecto antimicrobiano frente a *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* y *C. albicans* (48,51).

5.2. Lactoferrina

Es una glicoproteína que pertenece a una familia de proteínas de unión a hierro no hem y un catiónico de 80 kDa (52), además es de las proteínas más importantes en la leche constituyendo aproximadamente el 10-15%. Forma parte de muchas funciones como favorecer la absorción de hierro, tener actividad antimicrobiana, antiinflamatoria y antiviral, por otra parte, ayuda a la fijación de la timina al DNA y favorece el crecimiento de la mucosa intestinal. Su propiedad bacteriostática se da gracias a que puede ligar iones de Fe, de esta manera inhibe el aprovechamiento de un nutriente esencial para las bacterias, afectando directamente su crecimiento tanto en gram positivas como en gram negativas (24,53) y la expresión de virulencia de algunos patógenos(54), además tiene una capacidad bactericida que se debe a que la lactoferrina cuando está en contacto directo con la membrana de la bacteria aumenta su permeabilidad dejando como consecuencia el rompimiento de la membrana y la muerte de la bacteria (54,55). Además, la lactoferrina produce una

disminución en la agregación bacteriana y su formación de biofilms causantes de daño tisular. Uno de los efectos bactericidas de la lactoferrina se hace posibles también por la capacidad de unión a las porinas y al lípido A, los cuales se encuentran en membrana externa de bacterias gram negativas (23,56).

El efecto antibiótico de la lactoferrina ha sido documentado en varias ocasiones en estudios *in vitro* e *in vivo*, y se ha llegado a conclusiones de que la lactoferrina de algunas especies puede tener potenciales antimicrobianos más altos que otras como la lactoferrina de cabra que tiene mayor capacidad que la de vaca (24). Los experimentos han demostrado disminución del crecimiento bacteriano, principalmente en bacterias como: *E. coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Helicobacter pylori*, *Bacillus subtilis*, *Vibrio cholerae* y *Candida albicans*, siendo la lactoferrina humana recombinada la que mayor efecto ha producido, sin embargo la bovina también ha generado reducción de sepsis en neonatos(52).

Esta proteína suprime en gran medida la translocación intestinal de entero bacterias endógenas de la microbiota normal del tracto gastrointestinal hacia los ganglios mesentéricos y al compartimiento sistémico (54).

6. Conclusiones y recomendaciones

Aunque la leche caprina puede tener mayor cantidad de minerales que la leche humana y bovina, estas últimas son las que presentan mayores propiedades antimicrobianas según su capacidad de producción de proteínas.

Es inherente realizar investigaciones a profundidad sobre las propiedades antimicrobianas que puede tener la lactoalbúmina, pues la literatura encontrada es mucho más limitada que la de las demás lactoproteínas.

La resistencia bacteriana es un tema de preocupación mundial y que día a día se investigan formas de evitar este evento, razón por la cual se ha hecho necesario encontrar nuevos métodos con los que se puedan combatir patógenos, métodos no tan sintéticos y más naturales. La leche es un producto totalmente biológico con

características nutricionales de gran abundancia y que no sólo tiene cualidades nutritivas, sino también inmunológicas al proporcionar a las crías inmunoglobulinas con información de defensa de la madre y propiedades antimicrobianas que han sido descubiertas y evidenciadas en diferentes estudios, donde se llega como resultado que las proteínas degradadas (caseína, lactoferrina, lactoalbúmina) ya sea por hidrólisis enzimática o con ayuda de microorganismos quedan expuestos péptidos que tienen la capacidad de combatir bacterias e infecciones causadas por estas, pues se generan propiedades tanto bactericidas como bacteriostáticas, inhibiendo el crecimiento y la supervivencia bacteriana en el organismo.

Sin embargo, a pesar de existir algunos estudios relacionados con el tema, es totalmente necesario y de gran importancia avanzar en investigaciones que impulsen el uso de estos péptidos derivados de las proteínas lácteas para producir antibióticos que ayuden al tratamiento de enfermedades causadas por patógenos bacterianos, la identificación exacta de cada péptido puede hacer un gran aporte a la ciencia y a la salud tanto animal como humana.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Londoño J, Macías IC, Ochoa FL. Factores de riesgo asociados a infecciones por bacterias multirresistentes derivadas de la atención en salud en una institución hospitalaria de la ciudad de Medellín 2011-2014. *Infectio*. 2016;20(2):77–83.
2. Gómez C, Pérez D, Bernal M, Periago M, Ros G. Compuestos funcionales de la leche materna. *Enfermería Glob* [Internet]. 2009;(16):1–14. Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1695-61412009000200020
3. Rocha GF, Kise F, Rosso AM, Parisi MG. Péptidos con actividad antimicrobiana obtenidos de proteínas lácteas con extractos de *salpichroa organifolia*. *Inf Technol*. 2013;24(2):23–30.

4. Wei J, Wenjie Y, Ping L, Na W, Haixia R, Xuequn Z. Antibiotic resistance of *Klebsiella pneumoniae* through β -arrestin recruitment-induced β -lactamase signaling pathway. *Exp Ther Med*. 2018;15(3):2247–54.
5. Yvon S, Olier M, Leveque M, Jard G, Tormo H, Haimoud-Lekhal DA, et al. Donkey milk consumption exerts anti-inflammatory properties by normalizing antimicrobial peptides levels in Paneth's cells in a model of ileitis in mice. *Eur J Nutr*. 2018;57(1):155–66.
6. MinSalud M de S y P social. Plan nacional contra la resistencia a los antimicrobianos. Minist Salud y Protección Soc [Internet]. 2018;43. Available from: https://www.minsal.cl/plan-nacional-contr-la-resistencia-a-los-antimicrobianos/%0Ahttps://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2017/08/Plan-Nacional-contr-la-resistencia-a-los-antimicrobianos.pdf%0Ahttps://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal
7. Giedraitienė A, Vitkauskienė A, Naginienė R, Pavilonis A. Correspondence to Antibiotic Resistance Mechanisms of Clinically Important Bacteria. *Rev Med*. 2011;47(3):137–83.
8. Oteo J, Bou G, Chaves F, Oliver A. Microbiological methods for surveillance of carrier status of multiresistant bacteria. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2017;35(10):667–75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2015.12.013>
9. Alós JI. Antibiotic resistance: A global crisis. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2015;33(10):692–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2014.10.004>
10. Li B, Webster TJ. Bacteria antibiotic resistance: New challenges and opportunities for implant-associated orthopedic infections. *J Orthop Res*. 2018;36(1):22–32.
11. Olaitan AO, Morand S, Rolain JM. Mechanisms of polymyxin resistance: Acquired and intrinsic resistance in bacteria. *Front Microbiol*. 2014;5(NOV):1–19.

12. Moreno M C, González E R, Beltrán C. Mecanismos de resistencia antimicrobiana en patógenos respiratorios. *Rev Otorrinolaringol y cirugía cabeza y cuello*. 2009;69(2):185–92.
13. Becerra G, Plascencia A, Luévanos A, Domínguez M, Hernández I. Mecanismo de resistencia a antimicrobianos en bacterias. *Enfermedades Infecc y Microbiol*. 2009;29(2):70–6.
14. Hall CW, Mah TF. Molecular mechanisms of biofilm-based antibiotic resistance and tolerance in pathogenic bacteria. *FEMS Microbiol Rev*. 2017;41(3):276–301.
15. Liu L, Li T, Cheng XJ, Peng CT, Li CC, He LH, et al. Structural and functional studies on *Pseudomonas aeruginosa* Dspl: Implications for its role in DSF biosynthesis. *Sci Rep [Internet]*. 2018;8(1):1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-22300-1>
16. Tong SYC, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG. *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin Microbiol Rev [Internet]*. 2015;28(3):603–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26016486>
17. Piñeros J. D D DATABiO *Staphylococcus aureus*. 2012;4. Available from: [http://www.insht.es/RiesgosBiologicos/Contenidos/Fichas de agentes biologicos/Fichas/Bacterias/Staphylococcus aureus.pdf](http://www.insht.es/RiesgosBiologicos/Contenidos/Fichas%20de%20agentes%20biologicos/Fichas/Bacterias/Staphylococcus%20aureus.pdf)
18. Tibavizco D, Rodríguez JY, Silva E, Cuervo SI, Cortés JA. Enfoque terapéutico de la bacteriemia por *Staphylococcus aureus*. *Biomédica [Internet]*. 2007;27(2):294. Available from: <http://www.revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/226>
19. BERGDOLL MS. TOXIC SHOCK SYNDROME. *J Venom Anim Toxins [Internet]*. 1997 [cited 2019 Jun 6];3(1):6–21. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-79301997000100002&lng=en&tlng=en
20. Jang J, Hur HG, Sadowsky MJ, Byappanahalli MN, Yan T, Ishii S.

- Environmental *Escherichia coli*: ecology and public health implications—a review. *J Appl Microbiol*. 2017;123(3):570–81.
21. Allocati N, Masulli M, Alexeyev MF, Di Ilio C. *Escherichia coli* in Europe: An overview. *Int J Environ Res Public Health*. 2013;10(12):6235–54.
 22. Chaudhuri RR, Henderson IR. The evolution of the *Escherichia coli* phylogeny. *Infect Genet Evol* [Internet]. 2012;12(2):214–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.meegid.2012.01.005>
 23. Mosquito S, Ruiz J, Ochoa TJ. Mecanismos moleculares de resistencia antibiótica en *Escherichia coli*. *Med Exp*. 2011;28(4):9–11.
 24. Rodríguez-Franco DA, Vázquez-Moreno L, Ramos-Clamont Montfort G. Actividad antimicrobiana de la lactoferrina: Mecanismos y aplicaciones clínicas potenciales. *Rev Latinoam Microbiol*. 2005;47(3–4):102–11.
 25. Gustavo B, Eloy S, Alejandra Arias C. Lactancia: Pico y Persistencia ¿Por qué cuidarlos? 2015;(2300):1–3. Available from: https://inta.gob.ar/sites/default/files/script-tmp-inta_lactancia_pico_y_persistencia_febrero_2015.pdf
 26. Campos R, Carrillo AF, Loaiza V. El calostro: herramienta para la cría de terneros. 2007;2:12.
 27. Agudelo Gomez DA, Bedoya Mejía O. Composición nutricional de la leche de ganado vacuno. *Rev lasallista Investig*. 2005;2:38–42.
 28. Tyagi KK, Brahmkshtri BP, Ramani U V., Kharadi VB, Pandaya GM, Janmeda M, et al. Test day variability in yield and composition of Surti and Mehsani buffaloes milk at day 15 and 60 postpartum. *Vet World*. 2016;9(6):595–600.
 29. Khan IT, Nadeem M, Imran M, Ayaz M, Ajmal M, Ellahi MY, et al. Antioxidant capacity and fatty acids characterization of heat treated cow and buffalo milk. *Lipids Health Dis*. 2017;16(1):1–10.
 30. Veterinario A. Adela Bidot Fernández. 2013;3(6214):30–5.
 31. Zapata EA, Cardona SC, Cadavid HC. Curvas Cabras Samir Calvo 2010.

- 5(2):30–5.
32. Ram J, Ortega L. Perfil inmunológico y nutritivo del calostro y leche de cabra de en la comarca lagunera. 2005;57–62.
 33. Bidot A. Composición, cualidades y beneficios de la leche de cabra: revisión bibliográfica. *Rev Prod Anim.* 2017;29(2):32–41.
 34. García-López R. Composición e inmunología de la leche humana. *Acta Pediátrica México* [Internet]. 2011;32 (4)(ISSN 0186-2391):223–30. Available from: <https://www.redalyc.org/pdf/4236/423640330006.pdf>
 35. Aguilar M, Baena L, Sánchez A, Guisado R, Hermoso E, Mur Villar N. Beneficios inmunológicos de la leche humana para la madre y el niño Revisión sistemática. *Nutr Hosp.* 2016;33(2):482–93.
 36. Dziuba B, Dziuba M. New milk protein-derived peptides with potential antimicrobial activity: An approach based on bioinformatic studies. *Int J Mol Sci.* 2014;15(8):14531–45.
 37. Ballard O, Morrow AL. Human Milk Composition. Nutrients and Bioactive Factors. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 2013;60(1):49–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2012.10.002>
 38. Guevara-Garay, Luz Andrea, Cuartas-Castaño, Diego Alejandro, & Llano-Naranjo F. Kappa caseína de la leche: aspectos bioquímicos, moleculares, productivos y nutricionales. *Rev Médica Risaralda.* 2014;20(1):29–33.
 39. Fahimirad S, Abtahi H, Razavi SH, Alizadeh H, Ghorbanpour M. Production of recombinant antimicrobial polymeric protein beta casein-E 50-52 and its antimicrobial synergistic effects assessment with thymol. *Molecules.* 2017;22(6).
 40. Ouertani A, Chaabouni I, Mosbah A, Long J, Barakat M, Mansuelle P, et al. Two new secreted proteases generate a casein-derived antimicrobial peptide in *Bacillus cereus* food born isolate leading to bacterial competition in milk. *Front Microbiol.* 2018;9(JUN):1–12.

41. Hou J, Liu Z, Cao S, Wang H, Jiang C, Hussain MA, et al. Broad-Spectrum antimicrobial activity and low cytotoxicity against human cells of a peptide derived from bovine α S1-casein. *Molecules*. 2018;23(5):1–15.
42. Fu Y, Ji C, Chen X, Cui X, Wang X, Feng J, et al. Investigation into the antimicrobial action and mechanism of a novel endogenous peptide β -casein 197 from human milk. *AMB Express*. 2017;7(1).
43. Artym J, Zimecki M. Milk-derived proteins and peptides in clinical trials. *Postepy Hig Med Dosw*. 2013;67:800–16.
44. Chatterton DEW, Smithers G, Roupas P, Brodkorb A. Bioactivity of β -lactoglobulin and α -lactalbumin-Technological implications for processing. *Int Dairy J*. 2006;16(11):1229–40.
45. Haug A, Høstmark AT, Harstad OM. Bovine milk in human nutrition - A review. *Lipids Health Dis*. 2007;6:1–16.
46. Jackson JG, Janszen DB, Lonnerdal B, Lien EL, Pramuk KP, Kuhlman CF. A multinational study of α -lactalbumin concentrations in human milk. *J Nutr Biochem*. 2004;15(9):517–21.
47. Gomez HF, Ochoa TJ, Herrera-Insua I, Carlin LG, Cleary TG. Lactoferrin protects rabbits from *Shigella flexneri*-induced inflammatory enteritis. *Infect Immun*. 2002;70(12):7050–3.
48. Peso Echarri P, González Bermúdez CA, Vasallo Morillas MI, Santaella Pascual M, Ros Berruezo G, Frontela Saseta C, et al. A-Lactoalbúmina Como Ingrediente De Fórmulas Infantiles. *Arch Latinoam Nutr*. 2012;62(1):6–14.
49. Madureira AR, Pereira CI, Gomes AMP, Pintado ME, Xavier Malcata F. Bovine whey proteins - Overview on their main biological properties. *Food Res Int*. 2007;40(10):1197–211.
50. Pihlanto-Leppälä A, Marnila P, Hubert L, Rokka T, Korhonen HJT, Karp M. The effect of α -lactalbumin and β -lactoglobulin hydrolysates on the metabolic activity of *Escherichia coli* JM103. *J Appl Microbiol*. 1999;87(4):540–5.

51. Pellegrini A, Thomas U, Bramaz N, Hunziker P, Von Fellenberg R. Isolation and identification of three bactericidal domains in the bovine α -lactalbumin molecule. *Biochim Biophys Acta - Gen Subj*. 1999;1426(3):439–48.
52. Hill DR, Newburg DS. Clinical applications of bioactive milk components. *Nutr Rev*. 2015;73(7):463–76.
53. Chen R, Cole N, Dutta D, Kumar N, Willcox MDP. Antimicrobial activity of immobilized lactoferrin and lactoferricin. *J Biomed Mater Res - Part B Appl Biomater*. 2017;105(8):2612–7.
54. De Revisión Inmunología A, En M, María C, Drago-Serrano E, Drago-Serrano ME, Flores-Romo L, et al. www.medigraphic.com La lactoferrina como modulador de la respuesta inmunitaria. Abril-Junio [Internet]. 2008;71(2):71–82. Available from: <http://www.medigraphic.com/pdfs/bioquimia/bq-2008/bq082d.pdf>
55. Gómez Gallego C, Pérez Conesa D, Bernal Cava MJ, Periago Castón MJ, Ros Berrueto G. Functional compounds in breast milk. *Enfermería Glob*. 2009;(16):0–0.
56. Drago Serrano ME. Antibacterial activities of lactoferrin. *Enfermedades Infecc y Microbiol*. 2006;26(2):58–63.
57. Drago-Serrano ME, Campos-Rodriguez R, Carrero JC, de la Garza M. Lactoferrin and Peptide-derivatives: Antimicrobial Agents with Potential Use in Nonspecific Immunity Modulation. *Curr Pharm Des*. 2018;24(10):1067–78.